

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. Mitteil.: E. WEISS & W. BÜCHNER, Chem. Ber. (im Druck).
 [2] W. BÜCHNER, Helv. 46, 2111 (1963).
 [3] W. BÜCHNER & E. WEISS, Helv. 47, 1415 (1964).
 [4] W. F. SAGER, A. FATIADI, P. G. PARKS, D. G. WHITE & T. P. PERROS, J. inorg. nucl. Chemistry 25, 187 (1963).
 [5] F. K. KNEUBUHL, J. chem. Physics 33, 1074 (1960).
 [6] H. M. McCONNEL & R. E. ROBERTSON, J. physic. Chemistry 67, 1018 (1957).
 [7] D. C. REITZ, F. DRAVNIKS & J. E. WERTZ, J. chem. Physics 33, 1880 (1960).
 [8] H. WIELAND, Ber. deutsch. chem. Ges. 43, 715 (1910).
 [9] W. BÜCHNER, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [10] E. WEISS & W. BÜCHNER, Helv. 46, 1122 (1963).

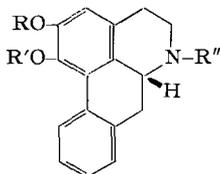
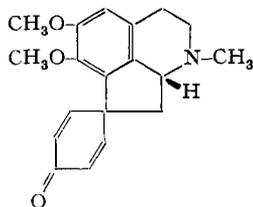
236. Über die Isolierung von (+)-Pronuciferin und (–)-Anonain aus den Keimlingen von *Nelumbo nucifera* GAERTN.

2. Mitteilung über natürliche und synthetische Isochinolinderivate¹⁾

von Karl Bernauer

(24. IX. 64)

Unlängst ist kurz über Konstitution und einige Reaktionen des (+)-Pronuciferins (I) berichtet worden [1] [2]²⁾. Nachstehend wird nun der von uns benutzte, in Anlehnung an eine Publikation von TOMITA und Mitarb. [3] entwickelte Trennungsgang beschrieben, in dessen Verlauf aus den Keimlingen von *Nelumbo nucifera* GAERTN. das Pronuciferin und – neben den schon früher in dieser Pflanze gefundenen Aporphinen (–)-Nuciferin (II), (–)-Roemerin (III) und (–)-5-Methoxy-6-hydroxy-aporphin (IV)³⁾ [3] [5] – auch das Noraporphin (–)-Anonain (V) isoliert worden ist⁴⁾. (–)-Anonain (V),



II; R = R' = R'' = CH₃

III; R + R' = -CH₂-, R'' = CH₃

IV; R = H, R' = R'' = CH₃

V; R + R' = -CH₂-, R'' = H

welches bislang nur aus *Annona squamosa* [7] [8] und *Annona reticulata* [9] gewonnen worden war, wurde ausser durch Analyse und physikalische Daten durch Überführung in (–)-Roemerin (III) [10] identifiziert.

Für die Aufnahme und Diskussion von UV.- und IR.-Spektren dankt der Verfasser der Abteilung für Physik und Physikalische Chemie (Leitung Dr. M. KOFLER), für die Ausführung der Analysen dem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G.

¹⁾ Als 1. Mitt. dieser Reihe soll die Publikation [1] gelten. – Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2122.

²⁾ Ausführlich wird über die Chemie des Pronuciferins in der nachfolgenden 3. Mitt. berichtet.

³⁾ Von TOMITA und Mitarb. [3] als Nornuciferin bezeichnet; man vgl. dazu [4].

⁴⁾ Die Formeln I bis V stellen die absoluten Konfigurationen dar; man vgl. hierzu [6].

Experimenteller Teil⁵⁾

1. *Extraktion der Alkaloide und Auftrennung in phenolischen und nichtphenolischen Anteil*: 20 kg trockene Keimlinge von *Nelumbo nucifera* GAERTN.⁶⁾ werden gemahlen und in zwei Portionen unter Rühren 2 Std. mit jeweils 60 l Methanol unter Rückfluss gekocht. Man saugt ab und wiederholt den Extraktionsprozess noch zweimal. Die Extrakte werden zusammen i. V. eingengt, wobei hintereinander 2 Niederschläge durch Absaugen abgetrennt werden: Niederschlag 1: 380 g (dunkelgrünes Pulver); Niederschlag 2: 760 g (grünschwarzes klebriges Pulver); Eindampfrückstand: 1140 g (braunschwarze Paste).

Jede der 3 Fraktionen wird mit je 10 l Äther und 10 l 2-proz. Schwefelsäure während 30 Min. verrührt. Nach Trennung werden die Ätherphasen noch 1mal mit 10 l 2-proz. Schwefelsäure und 6mal mit je 5 l 2-proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. – Die vereinigten wässerigen Phasen werden 1mal mit Äther ausgerührt und dann unter Eiskühlung mit konz. Ammoniaklösung auf pH 9 gebracht. Anschliessend wird 1mal mit 10 l Äther und 7mal mit je 5 l Äther ausgeschüttelt: *ätherische Lösung der Gesamtalkaloide*.

Diese Lösung wird zur Abtrennung der phenolischen Alkaloide ausgeschüttelt, und zwar 1mal mit 2 l 5-proz. Natronlauge, 7mal mit je 1 l 5-proz. Natronlauge und 1mal mit 1 l 10-proz. Natronlauge. Nur die ersten 5 Extrakte enthalten nennenswerte Mengen Alkaloide. Sie werden mit der berechneten Menge Schwefelsäure neutralisiert, dann mit 50 ml konz. Ammoniaklösung auf ein pH von ca. 10 gebracht und 7mal mit insgesamt 16 l Äther ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung liefert 52 g Eindampfrückstand: *phenolische Alkaloide*. Die von den phenolischen Alkaloiden befreite ätherische Lösung gilt nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen i. V. 185 g *nichtphenolische Alkaloide*.

2. *Trennung der phenolischen Alkaloide*: (–)-5-Methoxy-6-hydroxy-aporphin (IV): Die 52 g phenolischer Alkaloide werden in 250 ml Äthanol gelöst und 3 Tage bei 0° gehalten. Dabei kristallisieren 10,5 g (–)-5-Methoxy-6-hydroxy-aporphin, Smp. 196–201°, aus. Durch Umkristallisation aus 240 ml Äthanol erhält man 6,8 g Reinalkaloid, Smp. 201–202°. $[\alpha]_D^{25} = -218,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,371$, Chloroform⁷⁾). UV.-Spektrum: $\lambda_{max}^{EtOH} = 370 \text{ m}\mu/\log \epsilon = 4,15$.

$C_{18}H_{19}O_2N$	Ber. C 76,84	H 6,81	N 4,98	O 11,37	OCH ₃ 11,03%
(281,34)	Gef. „ 76,80	„ 6,99	„ 4,88	„ 11,45	„ 10,90%

Durch Aufarbeiten der Mutterlauge werden noch 3,9 g Alkaloid vom Smp. 198–201° gewonnen. Die Endmutterlauge wird eingedampft, und der Rückstand (40,5 g) wird an 1,5 kg Kieselgel (MERCK) mit Methylenchlorid-Methanol (95:5) chromatographiert. Dabei werden noch weitere 6,7 g reines (–)-5-Hydroxy-6-methoxy-aporphin isoliert. *Weitere Alkaloide*, die sich durch DC. nachweisen lassen, sind vorerst nicht in reiner Form gewonnen worden.

3. *Trennung der nichtphenolischen Alkaloide*: (–)-Nuciferin (II), (–)-Roemerin (III). Die 185 g nichtphenolischer Alkaloide werden in 450 ml siedendem Äthanol gelöst. Es kristallisieren beim Abkühlen 50 g (–)-Nuciferin aus, Smp. 160–163°. Durch Umlösen aus 650 ml Äthanol erhält man 38,9 g reines Alkaloid, Smp. 166–168°, und 11 g Alkaloid, Smp. 161–163°. Daten des Reinalkaloide: $[\alpha]_D^{25} = -152,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,404$, Äthanol). UV.-Spektrum: $\lambda_{max}^{EtOH} = 271/\log \epsilon = 4,23$.

$C_{19}H_{21}O_2N$	Ber. C 77,26	H 7,17	N 4,74	O 10,83%
(295,37)	Gef. „ 77,21	„ 7,16	„ 5,03	„ 10,75%

Bei längerem Stehen bei 4° kristallisieren aus der ersten Mutterlauge 18,2 g Roemerin aus, das durch wenig Nuciferin verunreinigt ist. Die Endmutterlauge wird i. V. eingedampft, der Rückstand an 2,4 kg Kieselgel (MERCK) mit insgesamt 46 l Methylenchlorid unter Zusatz von 1 bis 10% Methanol chromatographiert (Tabelle).

⁵⁾ Analysensubstanzen werden bei 70–100° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet. Smp. mit dem Smp.-Mikroskop bestimmt. Dünnschichtchromatographie (DC.) auf Platten aus Kieselgel (MERCK) oder Aluminiumoxid (MERCK); Laufstrecke 10–15 cm. Die Alkaloide werden durch Besprühen der Platten mit Kaliumjodoplatinat-Lösung sichtbar gemacht.

⁶⁾ Aus Hongkong bezogen.

⁷⁾ TOMITA u. Mitarb. [3] geben für Nornuciferin den Smp. 195–196° und $[\alpha]_D^{20} = -265^\circ$ ($c = 0,506$, Chloroform) an.

Fraktion	Lösungsmittel	Volumen (ml)	Eluat (g)	Substanz
1	CH ₂ Cl ₂ + 1% CH ₃ OH	6000	0,5	
2	CH ₂ Cl ₂ + 2% CH ₃ OH	8250	0,2	
3	CH ₂ Cl ₂ + 2% CH ₃ OH	4340	51,0	Roemerin und wenig Nuciferin
4	CH ₂ Cl ₂ + 2% CH ₃ OH	650	1,5	Nuciferin und Pronuciferin
5	CH ₂ Cl ₂ + 2% CH ₃ OH	5850	10,0	Pronuciferin
6	CH ₂ Cl ₂ + 2% CH ₃ OH	700	1,4	
7	CH ₂ Cl ₂ + 2% CH ₃ OH	10900	10,5	Anonain
8	CH ₂ Cl ₂ + 5 bis 10% CH ₃ OH	9600	4,1	Anonain

Das durch wenig Nuciferin verunreinigte Roemerin (Zus. 69,2 g) wird 2mal aus Äthanol umgelöst. Man erhält 46 g Reinalkaloid, Smp. 97–100°. $[\alpha]_D^{25} = -83,2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,980$, Äthanol). UV.-Spektrum: $\lambda_{max}^{EtOH} = 271$ und $314 \text{ m}\mu/\log \epsilon = 4,27$ und $3,54$.

C ₁₈ H ₁₇ O ₃ N	Ber. C 77,39	H 6,13	N 5,01	O 11,46%
(279,33)	Gef. „ 77,14; 77,21	„ 6,05; 5,97	„ 5,03; 5,06	„ 11,36%

4. *Pronuciferin* (I). Die unter 3. erwähnte Chromatographiefraktion 5 liefert beim Umlösen mit Äthanol (Entfärben mit Carboraffin) 5 g kristallisiertes (+)-Pronuciferin, Smp. 127–129°; $[\alpha]_D^{25} = +99,0^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 0,205$, Chloroform), bzw. $+105,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ($c = 0,410$, Äthanol); $pK_{MCS} = 6,1 \pm 0,1$. Charakteristische IR.-Banden (KBr) bei 6,04, 6,12 und 6,20 μ . UV.-Maxima (Äthanol) bei 230 $\text{m}\mu/\log \epsilon = 4,46$ und 282 $\text{m}\mu/\log \epsilon = 3,47$.

C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N	Ber. C 73,29	H 6,80	N 4,50	O 15,42	OCH ₃ 19,93%
(311,37)	Gef. „ 73,25; 73,55	„ 6,75; 6,82	„ 4,59; 4,56	„ 15,31	„ 19,75%

Molekulargewicht (ebullioskopisch in Benzol) 315.

5. (-)-*Anonain* (V). Kristallisation der unter 3. erwähnten Fraktion 7 aus Äthanol liefert zunächst 200 mg einer über 300° schmelzenden, nicht identifizierten Substanz. Auf Einengen der Mutterlauge kristallisieren 2,15 g (-)-Anonain, Smp. 122–124°; $[\alpha]_D^{25} = -73,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,400$, Äthanol), bzw. $-44,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ($c = 0,560$, Chloroform). UV.-Spektrum: $\lambda_{max}^{EtOH} = 272$ und $316 \text{ m}\mu/\log \epsilon = 4,28$ und $3,58$.

C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N	Ber. C 76,96	H 5,70	N 5,28%
(265,31)	Gef. „ 76,88; 76,90	„ 5,64; 5,78	„ 5,05%

6. (-)-*Anonain-hydrochlorid*. 1,63 g Anonain werden in 40 ml abs. Äthanol gelöst und bis zur sauren Reaktion tropfenweise mit äthanolischer Salzsäure versetzt. Das ausgefällte Hydrochlorid wird 1mal aus Methanol-Äthanol (1,2:1) und 1mal aus Äthanol umgelöst; 1,5 g Anonain-hydrochlorid, Zers. ab 268°.

C ₁₇ H ₁₆ O ₂ N, HCl	Ber. C 67,65	H 5,34	N 4,64	Cl 11,75%
(301,78)	Gef. „ 67,95	„ 5,51	„ 4,65	„ 11,66%

7. (-)-*Roemerin* aus (-)-*Anonain*. 200 mg Anonain werden nach [10] mit Formalin-Ameisensäure methyliert. Das Rohprodukt wird durch zweimaliges Chromatographieren an Kieselgel (MERCK) mit Äther-Methanol (9:1) gereinigt. Die Base verhält sich im DC, wie authentisches Roemerin. Man wandelt in das *Pikrat* um, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 166–168° schmilzt, wogegen ein aus authentischem Roemerin gewonnenes Pikrat bei 198–200° schmilzt. Es handelt sich um einen Fall von Dimorphie, denn beide Pikrate lassen sich durch entsprechendes Animpfen äthanolischer Lösungen ineinander überführen. 62 mg des aus Anonain erhaltenen Pikrats werden durch Ionenaustausch an der Cl⁻-Form von Amberlit IRA 400 in das *Hydrochlorid*, Zers. ab 251°, umgewandelt. Bei der Mischprobe mit authent. Roemerin-hydrochlorid, Zers. ab 251°⁸⁾, wird keine Smp.-Erniedrigung beobachtet. Das IR.-Spektrum der Substanz (KBr) ist identisch mit demjenigen von Roemerin-hydrochlorid.

⁸⁾ In der Literatur (siehe [11]) wird ein Smp. von 263° angegeben.

SUMMARY

First isolation of the isoquinolinedienone alkaloid Pronuciferine (I), and of the noraporphine alkaloid Anonaine (V), besides the aporphines Nuciferine (II), Roemerine (III), and 5-Methoxy-6-hydroxy-aporphine (IV), from cotyledons of *Nelumbo nucifera* GAERTN. (Asiatic Lotus) is described.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. BERNAUER, *Helv.* **46**, 1783 (1963).
- [2] K. BERNAUER, *Chimia* **17**, 392 (1963).
- [3] MASAO TOMITA, Y. WATANABE, MASATSUGU TOMITA & H. FUKUKAWA, *J. pharmac. Soc. Japan* **81**, 469 (1961).
- [4] S. M. KUPCHAN, B. DASGUPTA, E. FUJITA & M. L. KING, *Tetrahedron* **19**, 227 (1963).
- [5] H. R. ARTHUR & H. T. CHEUNG, *J. chem. Soc.* **1959**, 2306.
- [6] M. P. CAVA, K. NOMURA, R. H. SCHLESSINGER & K. T. BUCK, B. DOUGLAS, R. F. RAFFAUF & J. A. WEISBACH, *Chemistry & Ind.* **1964**, 282.
- [7] N. TRIMURTI, *J. Indian Inst. Sci.* **7**, 232 (1924) (*Chem. Zbl.* **1925**, I, 679).
- [8] F. R. REYES & A. C. SANTOS, *Philippine J. Sci.* **44**, 409 (1931) (*Chem. Zbl.* **1931**, II, 247).
- [9] A. C. SANTOS, *Philippine J. Sci.* **43**, 561 (1930) (*Chem. Zbl.* **1931**, I, 1299).
- [10] G. BARGER & G. WITNAUER, *Helv.* **22**, 1036 (1939).
- [11] H. G. BOIT, *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960*, Berlin 1961, S. 264.

237. Konstitution und Reaktionen des (+)-Pronuciferins

3. Mitteilung über natürliche und synthetische Isochinolinderivate¹⁾

von **Karl Bernauer**

(24. IX. 64)

(+)-Pronuciferin (V), dessen Isolierung aus den Keimblättern des asiatischen Lotus, *Nelumbo nucifera* GAERTN., in der voranstehenden Arbeit [1] beschrieben ist, zeichnet sich dadurch aus, dass in ihm die Strukturelemente der Benzylisochinolin-Alkaloide zu dem neuartigen Ringgerüst eines (1,2,3,7,8,8a-Hexahydro-cyclopent-[ij]isochinolin)-7-spiro-1'-(cyclohexa-2',5'-dien-4'-ons) verknüpft sind. Verbindungen dieses Typs, für welche kürzlich die Sammelbezeichnung Proaporphine vorgeschlagen worden ist [2] [3], sind von BARTON & COHEN schon 1957 als biosynthetische Vorstufen von solchen Aporphin-Alkaloiden postuliert worden, welchen Sauerstofffunktionen in 2- oder 4-Stellung fehlen [4].

Neben (+)-Pronuciferin (V), dessen Identität mit der «Base A» von HAYNES & STUART [5] durch direkten Vergleich der Substanzen bestätigt werden konnte [6] [7]²⁾ und das auch in *Stephania glabra* entdeckt worden ist [2], und dem etwa gleichzeitig als Proaporphin erkannten Crotonosin (I) aus *Croton linearis* JACQ. [7] [5] [8] sind in der Zwischenzeit drei weitere Alkaloide des

¹⁾ 2. Mitteilung [1] voranstehend. – Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2128.

²⁾ Der Verfasser dankt Herrn Dr. G. W. KIRBY und Herrn Dr. K. L. STUART für die Überlassung von «Base A».